

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 16 August 1999 (16.08.99)	
International application No. PCT/EP98/07389	Applicant's or agent's file reference PCT 83/98 DrSi/Bo
International filing date (day/month/year) 18 November 1998 (18.11.98)	Priority date (day/month/year) 22 November 1997 (22.11.97)
Applicant PROPPERT, Hans	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

07 June 1999 (07.06.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 740 14 35

Authorized officer

F. Baechler

Telephone No. (41 22) 733 23 35

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : A61K 35/74	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/26642 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Juni 1999 (03.06.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07389 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. November 1998 (18.11.98) (30) Prioritätsdaten: 197 51 907.5 22. November 1997 (22.11.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PHARMA-ZENTRALE GMBH [DE/DE]; Loeffel- strasse 20, D-58313 Herdecke (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PROPPERT, Hans [DE/DE]; Rosenstrasse 102, D-58095 Hagen (DE). (74) Anwalt: HARMSEN & UTESCHER; Adenauerallee 28, D-20097 Hamburg (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CZ, EE, HU, JP, LT, LV, NO, PL, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>
(54) Title: USE OF THE E.COLI STRAIN DSM 6601 FOR TREATING DIARRHOEA IN VETERINARY MEDICINE (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ESCHERICHIA COLI STAMM DSM 6601 ZUR BEHANDLUNG VON DIARRHOEEN AUF DEM VETERINÄRSEKTOR (57) Abstract <p>The invention relates to the use of the Escherichia coli strain DSM 6601 to produce medicaments for preventing and treating microbially-caused diarrhoea involving pathogenic fungi in animals.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von Escherichia coli Stamm DSM 6601 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von mikrobiell bedingten Diarrhoeen unter Beteiligung von pathogenen Pilzen bei Tieren.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Libera	SG	Singapur		
EE	Estland						

09/554835

416 Rec'd PCT/PTO 19 MAY 2000

**Verwendung von Escherichia coli Stamm DSM 6601
zur Behandlung von Diarrhoeen auf dem Veterinärsektor**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Escherichia coli Stamm DSM
5 6601 zur Prophylaxe und Behandlung von mikrobiell bedingten Diarrhoeen
bei Tieren.

Unter Diarrhoeen bei Menschen oder Tieren wird die häufige Entleerung von
dünnflüssigen Faeces verstanden, deren Ursache unterschiedlich sein kann
10 wie beispielsweise eine allergische Reaktion auf bestimmte Nahrungsmittel,
weist aber eine Reaktion auf Mikroorganismen, und zwar Bakterien, Pilze
oder Viren oder deren Toxine. Länger dauernde Diarrhoeen können aufgrund
des starken Wasser- und Salzverlustes zu schweren Komplikationen bis hin
zum Exitus führen. Schwerere Diarrhoeen sind daher auf jeden Fall
15 behandlungsbedürftig, insbesondere dann, wenn es sich um junge oder
bereits geschwächte Menschen oder Tiere handelt.

In einem Großteil der Fälle werden Diarrhoeen durch Bakterien verursacht,
die nicht zu der normalen Mikroorganismenflora des betreffenden Körpers
20 gehören, wobei insbesondere bestimmte pathogene Stämme von Escherichia
coli, Salmonellen und Shigellen eine Hauptrolle spielen. Neben Bakterien
können Diarrhoeen aber auch ausgelöst werden durch Infektionen mit Viren,
insbesondere Corona- und Rotaviren oder durch Pilze, die in den meisten
Fällen zu den Eumykota gerechnet werden. Während bakteriell bedingte
25 Diarrhoeen heute in der Regel durch die Gabe von Sorbentien oder
nichtsystemischen Sulfonamiden oder Antibiotika recht gut bekämpft werden
können, gibt es noch keine Arzneimittel, die erfolgreich bei Virusinfektionen

-2-

eingesetzt werden können und kaum Arzneimittel, die bei der Besiedlung des Magen-Darmtraktes mit Pilzen wirksam sind.

Als Pilze bezeichnet man eine polyphylogenetische Gruppe von chlorophyll-
5 freien, heterotrophen und eukaryotischen Organismen, die ein- oder viel-
zellig sein können und deren Vermehrung wie bei allen Eukaryonten mit
Mitose und Meiose verläuft und durch die Bildung geschlechtlicher oder
ungeschlechtlicher Sporen, aber auch durch Sprossen. Die einzelligen, sich
nur durch Sprossen fortpflanzenden Pilze werden häufig als Hefen zusam-
10 mengefaßt, obgleich die Hefen ein Konglomerat verschiedener Verwand-
schaftskreise darstellen. Fast alle Eumykota, also die echten Pilze, durchlau-
fen während der Individualentwicklung zwei oder mehrere morphologisch
unterscheidbare Stadien, nämlich als Teleomorphe, bei der die Sporen nach
der Meiose gebildet werden und ein oder mehrere Stadien als Anamorphe,
15 bei denen die Sporenbildung nicht in Verbindung mit der Meiose steht.
Pilze, deren Teleomorphe unbekannt sind oder die die Fähigkeit verloren
haben, solche zu bilden, werden als Fungi imperfecti zusammengefaßt. Die
genaue botanische Klassifikation ist bei den Pilzen häufig noch offen.

20 Aufgrund ihres Chlorophyllmangels ernähren sich alle Pilze heterotroph
durch Abbau organischer Substanzen; sie sind also Saprophyten. Medizinisch
unterscheidet man zwischen den Opportunisten, also Saprophyten, die
selten und nur unter ganz bestimmten Bedingungen pathogen werden
können und wozu beispielsweise Candida und Aspergillus gehören. Soge-
25 nannte pathogene Saprophyten führen exogen ein normales
saprophytierendes Leben, aber sie sind für Menschen oder Tiere unter allen
Umständen als pathogen zu betrachten, wenn eine Infektion stattgefunden

hat. Es gibt auch unter den Pilzen obligate Parasiten, die außerdem des Wirtsorganismus nicht vegetieren können und die nur beim Menschen oder beim Tier gefunden werden; hierzu gehören die meisten Dermatophyten.

- 5 Ein wesentlicher Unterschied zwischen Bakterien und Pilzen liegt in der Tatsache begründet, daß Pilze im Gegensatz zu Bakterien Eukaryonten sind, also über einen Kern mit Membran und außerdem im Gegensatz zu Bakterien auch über Mitochondrien verfügen und daß die Zellwand aus Chitin und/oder Cellulose besteht, während die Zellwand der Bakterien aus
- 10 Mucopeptiden aufgebaut ist. Dies erklärt auch, warum die meisten bei Bakterien wirksamen Antibiotika bei Pilzen versagen, denn bei vielen bekannten Antibiotika sind die Bakterienwand oder die Mitochondrien Hauptangriffspunkte dieser Stoffe.
- 15 Es gibt auch einige Antibiotika, die auch systemisch, also nicht nur topisch, gegen Pilzinfektionen eingesetzt werden können und die sich durch eine Polyenstruktur auszeichnen, wie beispielsweise Amphotericin B, Griseofulvin, Natamycin und Nystatin. Synthetische systemische Antimycotica sind Flucytosin und eine Reihe von Azolderivaten wie Ketoconazol und Miconazol oder Fluconazol und Itraconazol.
- 20

Während der genaue Wirkungsmechanismus der Polyenantibiotika noch nicht in allen Einzelheiten bekannt ist, wirken die synthetischen Azolderivate auf die Ergosterolsynthese in der Zellmembran und beeinflussen damit die

25 Durchlässigkeit der Zellwand.

Ein Nachteil aller bisher bekannten auch systemisch einsetzbaren Antimykotika besteht darin, daß sie in der Regel nicht fungizid, sondern nur fungistatisch wirken und damit eine längere Behandlungsdauer erforderlich machen. Weiterhin gibt es Kreuzresistenzen sowohl bei den Polyenantibiotika wie
5 auch bei den Azolverbindungen und schließlich kommt hinzu, daß der Preis dieser Produkte relativ hoch ist, was einer breiten Anwendung in der Veterinärmedizin entgegensteht.

Es besteht daher noch ein weiteres Bedürfnis nach Veterinärarzneimitteln,
10 die in der Lage sind, Diarrhoeen bei Tieren, die im wesentlichen oder auch durch die Mitbeteiligung von pathogenen Pilzen bedingt sind, wirksam bekämpfen zu können.

Völlig überraschend wurde jetzt festgestellt, daß bei Verwendung von
15 *Escherichia coli* Stamm DSM 6601 derartige Diarrhoeen gut bekämpfbar sind, selbst wenn die sonst übliche Medikation mit pilzwirksamen Verbindungen versagt hat.

Escherichia coli, im folgenden als *E. coli* abgekürzt, fällt in zahlreichen
20 Varianten an, die sich hinsichtlich der Kapselantigene, Oberflächenantigene und Flagellenantigene unterscheiden und daher in zahlreiche serologische Typen unterteilt werden können. Die Einordnung nach Serotypen besagt allerdings nichts über die unterschiedliche Virulenz der Erreger. Vertreter ein- und desselben Serotyps können sowohl im menschlichen als auch im
25 tierischen Körper ein unterschiedliches Pathogenitätspotential besitzen, das im Extremfall von avirulent bis hochgradig pathogen reichen kann. Es ist allerdings bekannt, daß der *E. coli* Stamm DSM 6601 nicht als human- oder

tierpathogen bewertet wird. Dieser Stamm wird beispielsweise in der Humanmedizin als Substitutionpräparat bei infektiösen Darmerkrankungen durch Salmonellen oder Shigellen eingesetzt, und zwar sowohl bei akuten wie auch bei chronischen Fällen. Auch bei sonstigen Störungen der Darmflora wie z.B. nach Antibiotikabehandlung oder Bestrahlung wird dieser
5 E. coli Stamm mit Erfolg in der Substitutionstherapie benutzt. Ob es sich dabei tatsächlich nur um die Verdrängung der pathogenen Bakterienstämme mit den entsprechenden Varianten von E. coli oder Proteus durch diesen speziellen E.-coli-Stamm handelt, also um eine Reduzierung der Toxine, oder
10 ob die Stoffwechselprodukte des Stammes E. coli DSM 6601 von sich aus eine therapeutische Wirksam entfalten, ist nicht eindeutig geklärt.

Ausgehend von diesen bekannten Erklärungen zum Wirkungsmechanismus von lebenden E.-coli-Keimen war aber in keiner Weise zu erwarten, daß eine
15 Behandlung mit diesen lebenden Kulturen eine überraschend umfassende Wirksamkeit bei der Infektion des Darmtraktes von Tieren mit Pilzen und hier insbesondere Hefen, zeigen würde. Zwar waren in den fünfziger Jahren apathogene E. coli Stämme in der Tiermedizin gelegentlich bei Erkrankungen von Rindern oder Schweinen, die zum Teil auch mit Diarrhoeen einhergingen,
20 eingesetzt worden, aber dabei handelte es sich um die Therapie von Ernährungsstörung bei Ferkeln (Fischer W., Erfahrungen eines praktischen Tierarztes bei der Behandlung kranker Ferkel in den Jahren 1945 bis 1950; Dissertation, Universität München 1950) oder um die Behandlung der sogenannten Semperkrankheit bei Rindern, der nach den Ergebnissen dieser
25 Veröffentlichung offensichtlich eine Mangelernährung aufgrund der Geologie des Gebietes zugrundelag (Häfele W., Die „Semperkrankheit“ eine Ernährungs- und Entwicklungsstörung des Rindes im Hochschwarzwald in der

Umgebung von St. Blasien; Dissertation, vet. med. Tierklinik, Universität München 1952). Diese frühen Versuche, bestimmte Coli-Stämme bei speziellen Erkrankungen von Schweinen oder Rindern versuchsweise einzusetzen, waren völlig vereinzelt und haben nicht einmal dazu Veranlassung gegeben, bei bakteriell bedingten Diarrhoeen weitere Versuche solcher Art zu unternehmen. Um so überraschender war die Feststellung, daß der E.-coli-Stamm DSM 6601 eine überraschende Wirkung auch bei Darmerkrankungen zeigt, die ausschließlich oder wesentlich mit durch Pilze bedingt sind, da die Bekämpfung von Pilzinfektionen, insbesondere wenn die Schleimhäute des Darmes betroffen sind, besonders schwierig ist, da die bei bakteriellen Infektionen eingesetzten Präparate praktisch keine Wirkung zeigen.

Bis heute hin ist über die normale Darmflora bei verschiedenen Tierarten überraschend wenig bekannt, aber ein Befall des Gastrointestinaltraktes mit Pilzen und insbesondere mit Hefen ist immer als pathologisches Geschehen zu deuten.

Die überraschend schnelle Wirksamkeit der Behandlung mit E. coli Stamm DSM 6601 läßt den Schluß zu, daß die Wirkung dieser Behandlung nicht oder nicht nur auf der Substitution der Pilzflora durch eine gesunde Bakterienflora beruht, sondern daß der Stamm in großem Maße zu einer Steigerung der körpereigenen Abwehrkräfte beiträgt, wobei vermutet werden kann, daß die Stoffwechselprodukte dieses Stammes eine beträchtliche immunstimulatorische Wirkung haben.

25

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Beispieles näher erläutert:

Beispiel:

In einer Milchviehanlage in Sachsen, die im Mittel über einen Tierbestand von 1.480 Milchkühen, 600 Färsen und Jungrindern und 185 Kälbern verfügt, war bis Anfang Januar 1997 der Kälberbestand durch sehr gute Aufzuchtsergebnisse, geringe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet. Manifeste Magen- und Darmerkrankungen mit Durchfällen waren außerordentlich selten. Verluste an Kälbern lagen stets unterhalb der 3 %-Grenze, bezogen auf die Zahl der lebend geborenen Kälber.

10

Ende Januar 1997 kam es im Bestand plötzlich zum gehäuften Auftreten von Durchfällen mit klinisch markanten Symptomen einer Gastroenteritis. Die Erkrankungen begannen bei den Kälbern im Alter von sieben bis elf Tagen, waren von unterschiedlicher Dauer und durch eine Morbidität von mehr als 90 % und eine Mortalität von mehr als 10 % gekennzeichnet. Dabei war der Krankheitsverlauf durch folgende Symptome geprägt: anfänglich grünlich-gelblicher Durchfall mit dickbreiiger Konsistenz, danach wurde der Kot im weiteren Krankheitsverlauf schleimig, zunehmend dünnbreiig und meistens wässrig. Die Werte der Körpertemperaturen waren zu Beginn der Erkrankung leicht erhöht (39,7 bis 39,9° C), sanken dann aber im weiteren Verlauf rasch ab und erreichten nur noch untere Grenzen, teilweise im Bereich von 37,8 bis 37,5° C. Die erkrankten Kälber zeigten ausgeprägte Saugunlust und zunehmende Schwäche, so daß es im weiteren Krankheitsverlauf zum Festliegen kam. Schwerkranke Tiere mußte zwangsernährt werden.

25

Nach einer Krankheitsdauer von drei bis neun Tagen kam es zu immer höheren Verlusten. Die durchgeführten Sektionen zeigten übereinstimmend

-8-

höchst auffällige Befunde, nämlich einen flüssigen, flockigen bis leicht blutigen Darminhalt und hochgradige, geschwürige Vormagen- und Labmagenentzündungen. Im Monat April 1997 erreichte die Erkrankungshäufigkeit Werte von nahezu 100 % und die Mortalität stieg auf
5 mehr als 15 %.

Die mikrobiologischen Untersuchungen des Magen- und Darminhaltes sowie der inneren Organe waren anfänglich ohne spezifische Ergebnisse, bis im Februar 1997 bei zwei verendeten Kälbern aus Magen- und Darminhalt
10 Hefen der Gattung *Candida* (*C. glabrata* und *C. albicans*) isoliert wurden. Darmpathogene *E. coli* wurden nicht gefunden. Der Nachweis dieser Hefen gelang bei allen weiteren Sektionen der verendeten Kälber und bei den Untersuchungen von Kotproben von Kälbern und ihren Müttern. Weiterführende gezielte Untersuchungen von Kot- und Colostrumproben der Kühe und
15 Färsen brachten gleiche Ergebnisse. Ergänzende Untersuchungen auf Viren, nämlich Corona- und Rotaviren, sowie auf Cryptosporidien ergaben nur in zwei Fällen bei verendeten Kälber Coronaviruspartikel und in einem Fall Rotaviren.

20 Die Herkunft der Hefen war lange Zeit nicht erklärbar, bis es im März 1997 bei der Untersuchung von als Futtermittel eingesetzten Biertrebern gelang, Hefen (*Candida glabrata* dominierend) in einem Umfang von $3,6 \times 10^7$ KBE/g Futtermittel nachzuweisen.

25 Die von Anfang an umfangreich durchgeführten therapeutischen Maßnahmen wie Diättränken, Antiphlogistika, Styptica, Elektrolytika und Herz- und Kreislaufmittel führten nur zu unbefriedigenden Ergebnissen. Bei Anwendung

von Sulfonamiden und Antibiotika verwendeten die Tiere sechs bis acht Stunden nach der Applikation. Nachdem diese Therapien erfolglos blieben, wurden Therapeutika, die Huminsäuren als wirksame Substanzen enthalten, eingesetzt. Auch diese Maßnahmen erbrachten keine erkennbaren
5 Besserungen des Krankheitsgeschehens.

Von den in zwei Monaten vom 24. April bis 23. Juni 1997 lebend geborenen 236 Kälbern erkrankten alle Tiere, wobei 41 Tiere in diesem Zeitraum verwendeten, was einem Anteil von 17,4 % entspricht, und zwar 29 Tiere
10 durch Diarrhoeen entsprechend 70,7 % der Verluste und acht Tiere an Diarrhoeen mit begleitender Bronchopneumonie entsprechend 19,5 % der Verluste und vier Tiere aus sonstigen Gründen, entsprechend 9,8 % der Verluste.

15 Im Zeitraum vom 24. Juni 1997 bis 04. September 1997 wurde dann bei 300 neugeborenen Kälbern eine Suspension von lebenden E. coli Stamm DSM 6601 in einer Menge von täglich von 15,0 ml je Kalb entsprechend ... KBE/ml gegeben. Diese Dosis war unabhängig vom Gewicht und Alter des Tieres und wurde oral appliziert, und zwar während einer Zeitdauer von 10
20 bis 13 Tagen post partum. Im Zeitraum vom 24. Juni bis 08. Juli 1997 wurden in dieser Weise 61 Kälber behandelt, von denen zwei an einer Diarrhoe erkrankten, was einer Morbidität von 3,3 % entspricht. Keines der Tiere verwendete an dieser Krankheit.

25 Im Zeitraum vom 09. Juli bis 23. Juli 1997 wurden 49 Kälber entsprechend behandelt, von denen keines an einer Gastroenteritis mit Diarrhoe erkrankte. Die Mortalität an dieser Erkrankung betrug also 0 %.

-10-

Im Zeitraum vom 23. Juli bis 06. August 1997 wurden 64 Kälber behandelt, von denen zwei an einer Diarrhoe erkrankten, was einer Morbidität von 3,1 % entspricht. Keines der Tiere verendete an dieser Erkrankung, so daß inso-
5 weit die Mortalität gleich 0 ist.

Nachdem alle vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft waren, konnte durch die prophylaktische und therapeutische Anwendung einer E. coli Stamm DSM 6601-Suspension das Auftreten von Diarrhoeen
10 aufgrund von Gastroenteritiden bei Saugkälbern nahezu vollständig verhindert werden.

Der Einsatz von anderen Arzneimitteln und Diätetika konnte erheblich reduziert werden, so daß die dafür aufzuwendenden Kosten sich um 70 %
15 verringerten.

Patentansprüche

1. Verwendung von Escherichia coli Stamm DSM 6601 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von mikrobiell
5 bedingten Diarrhoeen unter Beteiligung von pathogenen Pilzen bei Tieren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/07389

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K35/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LODINOVA-ZADNIKOVA R AND SONNENBORN U: "Effect of preventive administration of a nonpathogenic Escherichia coli strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants" BIOLOGY OF THE NEONATE, vol. 71, 1997, pages 224-232, XP002097854 see the whole document	1
Y	KRUIS W ET AL.: "Einsatz von Probiotika in der Humanmedizin" DIE MEDIZINISCHE WELT, 1996, pages 53-57, XP002097855 see the whole document	1
Y	WO 96 13271 A (METAGENICS INC) 9 May 1996 see the whole document	1
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 1999

Date of making of the international search report

09/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Knehr, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/07389

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
----------	---	----------------------

A	BLUM ET AL: "Properties of Escherichia coli strains of serotype 06" PLASMID, vol. 23, no. 4, July 1995, pages 234-236, XP002085750 see the whole document	
---	---	--

P,X	DE 196 37 936 A (CHMIEL HORST ;LEHR CLAUS MICHAEL PROF DR (DE)) 9 April 1998 see the whole document	1
-----	---	---

P,X	GEORG K J AND SCHLORER E: "Probiotische Therapie einer pseudomembranösen Kolitis. Kombination aus intestinaler Lavage und oraler Gabe von Escherichia coli" DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, vol. 123, no. 43, 1998, pages 1274-1284. XP002097856 see the whole document	1
-----	--	---

P,X	WO 98 26787 A (ARNOTT S BISCUITS LTD ;BURNS PHILP & COMPANY LIMITED (AU); CONWAY) 25 June 1998 see the whole document	1
-----	--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07389

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613271	A	09-05-1996	US 5531988 A	02-07-1996
			US 5531989 A	02-07-1996
			AU 4013695 A	23-05-1996
			CA 2203762 A	09-05-1996
			EP 0787006 A	06-08-1996
			US 5744134 A	28-04-1998
DE 19637936	A	09-04-1998	NONE	
WO 9826787	A	25-06-1998	AU 5396198 A	15-07-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/74

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LODINOVA-ZADNIKOVA R AND SONNENBORN U: "Effect of preventive administration of a nonpathogenic Escherichia coli strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants" BIOLOGY OF THE NEONATE, Bd. 71, 1997, Seiten 224-232, XP002097854 siehe das ganze Dokument ---	1
Y	KRUIS W ET AL.: "Einsatz von Probiotika in der Humanmedizin" DIE MEDIZINISCHE WELT, 1996, Seiten 53-57, XP002097855 siehe das ganze Dokument ---	1
Y	WO 96 13271 A (METAGENICS INC) 9. Mai 1996 siehe das ganze Dokument ---	1

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. März 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/04/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Knehr, M

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BLUM ET AL: "Properties of Escherichia coli strains of serotype 06" PLASMID. Bd. 23, Nr. 4, Juli 1995, Seiten 234-236, XP002085750 siehe das ganze Dokument ---	
P,X	DE 196 37 936 A (CHMIEL HORST ; LEHR CLAUS MICHAEL PROF DR (DE)) 9. April 1998 siehe das ganze Dokument ---	1
P,X	GEORG K J AND SCHLORER E: "Probiotische Therapie einer pseudomembranösen Kolitis. Kombination aus intestinaler Lavage und oralen Gabe von Escherichia coli" DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Bd. 123, Nr. 43, 1998, Seiten 1274-1284, XP002097856 siehe das ganze Dokument ---	1
P,X	WO 98 26787 A (ARNOTT S BISCUITS LTD ; BURNS PHILP & COMPANY LIMITED (AU); CONWAY) 25. Juni 1998 siehe das ganze Dokument -----	1

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07389

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9613271 A	09-05-1996	US 5531988 A	02-07-1996
		US 5531989 A	02-07-1996
		AU 4013695 A	23-05-1996
		CA 2203762 A	09-05-1996
		EP 0787006 A	06-08-1996
		US 5744134 A	28-04-1998

DE 19637936 A	09-04-1998	KEINE	

WO 9826787 A	25-06-1998	AU 5396198 A	15-07-1998

VERTEILUNG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT 83/98 DrSi/Bo	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT ISA 220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/07389	Internationales Anmeldedatum (Tag Monat Jahr) 18/11/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag Monat Jahr) 22/11/1997
Anmelder PHARMA-ZENTRALE GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr.

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/74

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LODINOVA-ZADNIKOVA R AND SONNENBORN U: "Effect of preventive administration of a nonpathogenic Escherichia coli strain on the colonization of the intestine with microbial pathogens in newborn infants" BIOLOGY OF THE NEONATE, Bd. 71, 1997, Seiten 224-232, XP002097854 siehe das ganze Dokument ---	1
Y	KRUIS W ET AL.: "Einsatz von Probiotika in der Humanmedizin" DIE MEDIZINISCHE WELT, 1996, Seiten 53-57, XP002097855 siehe das ganze Dokument ---	1
Y	WO 96 13271 A (METAGENICS INC) 9. Mai 1996 siehe das ganze Dokument ---	1
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie**Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen**

- A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- E¹ älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- O¹ Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X¹ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y¹ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

8¹ Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. März 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/04/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Knehr, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BLUM ET AL: "Properties of Escherichia coli strains of serotype 06" PLASMID. Bd. 23, Nr. 4, Juli 1995, Seiten 234-236, XP002085750 siehe das ganze Dokument ---	
P.X	DE 196 37 936 A (CHMIEL HORST :LEHR CLAUS MICHAEL PROF DR (DE)) 9. April 1998 siehe das ganze Dokument ---	1
P.X	GEORG K J AND SCHLORER E: "Probiotische Therapie einer pseudomembranösen Kolitis. Kombination aus intestinaler Lavage und oralen Gabe von Escherichia coli" DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, Bd. 123, Nr. 43, 1998, Seiten 1274-1284, XP002097856 siehe das ganze Dokument ---	1
P.X	WO 98 26787 A (ARNOTT S BISCUITS LTD ;BURNS PHILP & COMPANY LIMITED (AU): CONWAY) 25. Juni 1998 siehe das ganze Dokument -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07389

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613271	A	09-05-1996	US 5531988 A	02-07-1996
			US 5531989 A	02-07-1996
			AU 4013695 A	23-05-1996
			CA 2203762 A	09-05-1996
			EP 0787006 A	06-08-1996
			US 5744134 A	28-04-1998
DE 19637936	A	09-04-1998	NONE	
WO 9826787	A	25-06-1998	AU 5396198 A	15-07-1998

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 83/98 DrSi/Bo	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/EP98/07389	International filing date (<i>day month year</i>) 18 November 1998 (18.11.98)	Priority date (<i>day month year</i>) 22 November 1997 (22.11.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 35 74		
Applicant PHARMA-ZENTRALE GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.



This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 June 1999 (07.06.99)	Date of completion of this report 01 March 2000 (01.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/07389

1. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments*)

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-10 . as originally filed.
 pages _____ . filed with the demand.
 pages _____ . filed with the letter of _____
 pages _____ . filed with the letter of _____
- ☒ the claims. Nos. _____ . as originally filed.
 Nos. _____ . as amended under Article 19.
 Nos. _____ . filed with the demand.
 Nos. 1 . filed with the letter of 01 December 1999 (01.12.1999)
 Nos. _____ . filed with the letter of _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____ . as originally filed.
 sheets/fig _____ . filed with the demand.
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____
 sheets/fig _____ . filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages _____
- ☐ the claims. Nos. _____
- ☐ the drawings. sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/07389

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The subject matter of Claim 1 appears to be novel (PCT Article 33(1) and (2)) since the use of the E. coli strain DSM 6601 (= E. coli strain Nissle 1917, Mutaflor®) for producing a drug for preventing and treating diarrhea caused primarily by pathogenic fungi in animals is not described in the documents cited in the international search report.

Furthermore, an inventive step (PCT Article 33(1) and (3)) is recognized for the following reasons:

D1 shows the effect of preventative administration of this E. coli strain on the colonization of the intestine with *microbial pathogens* in newborn infants (cf. abstract and page 229, Table 3).

D2 shows a positive influence on the human intestinal flora (inter alia by suppressing pathogenic germs) by orally administered E. coli bacteria of the same strain (cf. page 53, left column).

D3 shows the use of nonpathogenic bacteria strains (not E. coli) together with immunoglobulin for treating gastrointestinal afflictions (for example, diarrhea caused inter alia by pathogenic fungi which colonize the stomach - intestinal tract (cf. page 7, last paragraph to

top of page 8).

The problem to be solved by the present application in relation to D3 consists in finding a further, nonpathogenic bacteria strain which is suitable for treating gastrointestinal afflictions caused by fungal pathogens.

The solution can be seen, according to the present application, in the use of the E. coli strain DSM 6601. This strain is already known from D1 and D2 (cf. above). Those documents, however, do not suggest its use for treating diarrhea caused primarily by pathogenic fungi. The problem to be solved by the present application in relation to D1/D2 also consists in finding a further indication for the known nonpathogenic E. coli strain. The solution lies in the treatment of diarrhea caused essentially by pathogenic fungi.

Although D3 shows the use of nonpathogenic bacteria strains (together with immunoglobulin) for treating gastrointestinal afflictions caused, for example, by pathogenic fungi which colonize the stomach - intestinal tract (cf. above), E. coli strains are not mentioned and the E. coli strain DSM 6601, in particular, is not suggested.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 98/07389

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

The following documents could possibly be relevant in the
subsequent regional/national phase:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/07389

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day month year)</u>	<u>Filing date (day month year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day month year)</u>
D 5 (DE-A-196 37 936)	09 April 1998 (09.04.1998)	17 September 1996 (17.09.1996)	
D 6 (K. J. Goerg, E. Schlörer)	23 October 1998 (23.10.1998)		
D 7 (WO-A-98 26787)	25 June 1998 (25.06.1998)	18 December 1998 (18.12.1998)	19 December 1996 (19.12.1996)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day month year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day month year)</u>
---------------------------------------	--	--

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 03 MAR 2000

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT 83/98 Bo	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07389	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/11/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 22/11/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K35/74		
Anmelder PHARMA-ZENTRALE GMBH et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07/06/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 01.03.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Thalmair, M Tel Nr. +49 89 2399 2177 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/07389

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1 eingegangen am 03/12/1999 mit Schreiben vom 01/12/1999

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)
und / oder
2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)
siehe Beiblatt

Sektion V

Der Gegenstand von Anspruch 1 scheint neu zu sein (Art. 33 (1) und (2) PCT), da die Verwendung von *E. coli* Stamm DSM 6601 (= *E. coli* Stamm Nissle 1917, Mutaflor®) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Behandlung von im wesentlichen durch pathogene Pilze bedingten Diarrhoeen bei Tieren in den im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumenten nicht beschrieben wurde.

Ferner ist eine erfinderische Tätigkeit (Art. 33 (1,3) PCT) aus folgenden Gründen anzuerkennen.

D 1 zeigt einen präventiven Effekt bei Verabreichung desselben *E. coli* Stammes auf die Besiedlung des Darms mit *bakteriellen* Pathogenen bei neugeborenen Kindern (s. Zusammenfassung und S. 229, Tabelle 3).

Aus D 2 geht eine positive Beeinflussung der humanen Darmflora (u.a. durch Verdrängung pathogener Keime) durch oral applizierte *E. coli* Bakterien desselben Stammes hervor (s. S. 53, linke Spalte).

D 3 zeigt die Verwendung von nichtpathogenen Bakterienstämmen (nicht *E. coli*) zusammen mit Immunglobulin für die Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden (z.B. Diarrhoe) u.a. infolge von pathogenen Pilzen, die den Magen-Darmtrakt besiedeln (s. S. 7, letzter Absatz bis S. 8, oben).

Das gegenüber D 3 von der vorliegenden Anmeldung zu lösende Problem besteht darin, einen weiteren nichtpathogenen Bakterienstamm, der zur Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden Pilz-pathogenen Ursprungs geeignet ist, zu finden. Die Lösung ist gemäß vorliegender Anmeldung in der Verwendung des *E. coli* Stammes DSM 6601 zu sehen.

Dieser Stamm ist bereits aus D 1 bzw. D 2 bekannt (s.o.). Jedoch ist dort kein Hinweis auf dessen Verwendung zur Behandlung von Diarrhoeen, die vorwiegend durch pathogene Pilze bedingt sind, erkennbar.

Andererseits besteht das von der vorliegenden Anmeldung gegenüber D 1 / D 2 zu lösende Problem darin, für den bekannten nicht-pathogenen *E. coli* Stamm eine weitere Indikation zu finden.

Die Lösung liegt in der Behandlung von Diarrhoeen, die im wesentlichen auf pathogene Pilze zurückzuführen sind.

D 3 zeigt zwar die Verwendung von nichtpathogenen Bakterienstämmen (zusammen mit Immunglobulin) für die Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden z.B. infolge von pathogenen Pilzen, die den Magen-Darmtrakt besiedeln (s.o.), jedoch werden weder E. coli Stämme erwähnt noch insbesondere der E. coli Stamm DSM 6601 nahegelegt.

Sektion VI

Die folgenden Dokumente werden möglicherweise in der nachfolgenden regionalen / nationalen Phase relevant:

	<i>Priorität</i>	<i>Anmeldetag</i>	<i>Publikation</i>
D 5 (DE-A-196 37 936)	-	17.09.1996	9.04.1998
D 6 (K.J.Goerg, E. Schlörer)	-	-	23.10.1998
D 7 (WO-A-98 26787)	19.12.1996	18.12.1997	25.06.1998

Patentansprüche

1. Verwendung von Escherichia coli Stamm DSM 6601 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung von im wesentlichen durch pathogene Pilze bedingten Diarrhoeen bei Tieren.

[see original for International Search Report in English and German
(no need to translate German equivalent)]

[on page 1 of 2]:

KRUIS W ET AL.: "Use of probiotics in human medicine"

[on page 2 of 2]:

GEORG K J AND SCHLORER E: "Probiotic therapy for pseudomembranous colitis. Combination of intestinal lavage and oral administration of Escherichia coli"